核准日期：2007 年 01 月 16 日
修改日期：2007 年 07 月 20 日
修改日期：2007 年 12 月 21 日
修改日期：2008 年 03 月 09 日
修改日期：2008 年 11 月 14 日
修改日期：2009 年 01 月 24 日
修改日期：2009 年 10 月 09 日

注射用醋酸卡泊芬净说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

[药品名称]

通用名称： 注射用醋酸卡泊芬净
商品名称： 科赛斯®（Cancidas®）
英文名称： Caspofungin Acetate for Injection
汉语拼音： Zhusheyong Cusuan Kabofenjing

[成份] 本品主要成份为醋酸卡泊芬净

化学名称：1-[(4R,5S)-5-[(2-氨乙酸)氨基]-N^2-(10,12-二甲基-1-羰基十四烷基)-4-羟基-L-鸟氨酸]-5-[(3R)-3-羟基-L-鸟氨酸]肺白菌素 B_0 二乙酸盐

化学结构式：

分子式：$C_{52}H_{88}N_{10}O_{15} \cdot 2C_2H_4O_2$
分子量：1213.42
辅料：蔗糖，甘露醇，冰醋酸和氢氧化钠(少量用于调节 pH 值)。

[性状]

本品为白色或类白色冻干块状物。

[适应症]

本品适用于成人患者和儿童患者（三个月及三个月以上）：

- 经验性治疗中性粒细胞减少、伴发热病人的可疑真菌感染
- 治疗对其它治疗无效或不能耐受的侵袭性曲霉菌病。

[规 格] (1)50mg；(2)70mg（以卡泊芬净计）

[用法用量]

成人患者一般建议

用于治疗成人患者（18 岁及 18 岁以上的），输注液须大约 1 小时的时间经静脉缓慢地输注。

经验性治疗

第一天单次 70mg 负荷剂量，随后每天单次 50mg。疗程取决于病人的临床反应。经验治疗需要持续至病人的中性粒细胞恢复正常。确诊真菌感染的病人需要至少 14 天的疗程；在中性粒细胞恢复正常和临床症状消除后治疗还需持续至少 7 天。如果 50mg 剂量耐受性好，但缺乏有效的临床反应，可以将每天剂量升高至 70mg。虽然尚无证据证明每天使用 70mg 剂量能够提高疗效，但现有的有限的安全性资料显示每天剂量增加至 70mg 耐受性好。

侵袭性曲霉菌病

第一天给予单次 70mg 负荷剂量的注射用醋酸卡泊芬净，随后每天给予 50mg 的剂量。疗程取决于病人疾病的严重程度、被抑制的免疫功能恢复情况以及对治疗的临床反应。虽然尚无证据证明使用更大的剂量能提高疗效，但是现有的安全性资料提示，对于治疗无临床反应而对本品耐受性良好的病人可以考虑将每日剂量加大到 70mg。

对老年病人（65 岁或以上）无需调整剂量。(见**老年患者用药**)

无需根据性别、种族或肾脏受损情况调整剂量。

成人患者：当本品与具有代谢诱导作用的药物依非韦伦、奈韦拉平、利福平、地塞米松、苯妥英或卡马西平同时使用时，应考虑给予每日剂量 70mg。

肝脏功能不全的病人

对轻度肝脏功能不全(Child-Pugh 评分 5 至 6)的成人患者无需调整剂量。但是对中等程度肝脏功能不全(Child-Pugh 评分 7 至 9)的成人患者，推荐在给予首次 70mg 负荷剂量之后，根据药代动力学数据将本品的每日剂量调整为 35mg。对严重肝脏功能不全(Child-Pugh 评分大于 9）的成人患者和任何程度的肝脏功能不全儿童患者，目前尚无用药的临床经验。

儿童患者

在儿童患者（3 个月至 17 岁）中，本品需要大约 1 小时的时间经静脉缓慢地输注给药。儿童患者（3 个月至 17 岁）的给药剂量应当根据患者的体表面积（参见儿童用药说明，Mosteller[1]公式）。对于所有适应症，第 1 天都应当给予 70mg/m² 的单次负荷剂量（日实际剂量不超过 70mg），之后给予 50mg/m² 的日剂量（日实际剂量不超过 70mg）。疗程可以根据适应症进行调整，各类适应症的疗程在成人中都有表述（参见成人患者用药的一般建议）。

如果 50mg/m² 的日剂量无法获得足够的临床反应，但是患者又能很好地耐受，可以将日剂量增加到 70 mg/m²（日实际剂量不超过 70mg）。尽管 70mg/m² 的日剂量能否提高药效尚缺乏证据，但是有限的安全性数据显示，日剂量提升至 70mg/m² 仍能被很好地耐受。

在儿童患者中，当本品和代谢诱导剂（如利福平、依非韦伦、奈韦拉平、苯妥英、地塞米松或卡马西平）联合使用时，本品的日剂量可调整到 70mg/m²（日实际剂量不超过 70mg）。

注射用醋酸卡泊芬净的溶解

不得使用任何含有右旋糖（α-D-葡聚糖）的稀释液，因为本品在含有右旋糖的稀释液中不稳定。不得将本品与任何其它药物混合或同时输注，因为尚无有关本品与其它静脉输注物、添加物或药物的可配伍性资料。应当用肉眼观察输注液中是否有颗粒物或变色。

成人患者用药说明：

第一步 溶解药瓶中的药物

溶解粉末状药物时，将储存于冰箱中的本品药瓶置于室温下，在无菌条件下加入 10.5mL 的无菌注射用水、或含有对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯的无菌注射用水、或含有 0.9%苯甲醇的无菌注射用水。溶解后瓶中药液的浓度将分别为 7.2mg/mL (每瓶 70mg 装) 或 5.2mg/mL (每瓶 50mg 装)。

白色至类白色的药物粉末会完全溶解。轻轻地混合，直到获得透明的溶液。应对溶解后的溶液进行肉眼观察是否有颗粒物或变色。保存于 25°C 或以下温度的此溶液，在 24 小时之内可以使用。

第二步 配制供病人输注的溶液

配制成供病人输注用溶液的稀释剂为：无菌注射用生理盐水或乳酸化的林格氏溶液。供病人输注用的标准溶液应在无菌条件下将适量已溶解的药物(见下表)加入 250mL 的静脉输注袋或瓶中制备。如医疗上需要每日剂量为 50mg 或 35mg，可将输注液的容积减少到 100mL。溶液浑浊或出现了沉淀，则不得使用。如输注液储存于

25°C 或以下温度的环境中，必须在 24 小时内使用；如储存于 2 至 8°C 的冰箱中，则必须在 48 小时内使用。输注液须用大约 1 小时经静脉缓慢地输注。

成人患者静脉输注液的制备

剂量*	将卡泊芬净溶解液转移至静脉输注袋或瓶中的容积	标准制备液（将已经溶解的卡泊芬净加入 250 mL 中）最终浓度	减少输注液容积（将已经溶解的卡泊芬净 加入 100 mL 中）最终浓度
70 mg	10 mL	0.27 mg/mL	不推荐
70mg(取自两瓶 50mg 装药瓶)**	14 mL	0.27 mg/mL	不推荐
50 mg	10 mL	0.19 mg/mL	0.45 mg/mL
35mg，用于中度肝脏功能不全(取自 1 瓶 70mg 装药瓶)	5 mL	0.14 mg/mL	0.33 mg/mL
35mg，用于中度肝脏功能不全(取自 1 瓶 50mg 装药瓶)，减少容积	7 mL	0.14 mg/mL	0.33 mg/mL

* 每瓶药物应使用 10.5 mL 溶液溶解

** 假如没有 70mg 瓶装的规格，可用两瓶 50mg 装的药物来配制 70mg 的剂量

儿童用药说明

儿童给药剂量的体表面积（BSA）计算公式

在配制输注液之前，用以下公式计算患者的体表面积（BSA）：(Mosteller 公式)

$$\mathrm{BSA}(\mathrm{m}^2)=\sqrt{\frac{\text{身高}(cm)\times\text{体重}(kg)}{3600}}$$

3 个月以上儿童患者的 70mg/㎡ 输注液的制备（取自一个 70mg 装药瓶）

1. 以患者的 BSA（按上述公式计算）和以下方程式确定儿童患者的实际负荷剂量：

$$\mathrm{BSA}\ (\mathrm{m}^2)\times 70\ \mathrm{mg}/\mathrm{m}^2=\text{负荷剂量}$$

不管患者的计算剂量为多少，第 1 天的最大负荷剂量不应超过 70mg。

2. 将冷藏的瓶装本品置于室温下复温。

3. 在无菌条件下加入 10.5mL 的 0.9%的氯化钠注射液、无菌注射用水、或含有对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯的抑菌注射用水。a 溶解后的溶液在≤25° C (≤77° F)条件下放置时间不超过 1 小时。b 按此配制的卡泊芬净的瓶装终浓度为 7.2 mg/mL。
4. 根据计算的负荷剂量（第一步），从药瓶中抽取相应容积的溶液。在无菌条件下将此体积（mL）[c] 的本品溶液转移至装有 250mL 0.9%、0.45%或 0.225%的氯化钠注射液或乳酸林格氏液的静脉输注袋（或瓶）。此外，可以在无菌条件下将此体积(mL)[c] 的本品溶液加入至减容后的 0.9%、0.45%或 0.225%的氯化钠注射液或乳酸林格氏液，终浓度不超过 0.5 mg/mL。将输注液保存于≤25° C（≤77° F）温度时，必须在 24 小时内使用，或 2 至 8° C (36 至 46° F)冷藏时在 48 小时内使用。
5. 如果计算负荷剂量小于 50mg，可采用 50mg 装药瓶来制备药剂[参照 3 个月以上儿童患者的 50 mg/m² 输注液的制备（取自一个 50mg 装药瓶）中的第 2-4 步]。50mg 装药瓶内卡泊芬净溶解后的终浓度为 5.2 mg/mL。

3个月以上儿童患者的50 mg/㎡输注液的制备（取自一个50mg装药瓶）

1. 以患者的 BSA（按上述公式计算）和以下方程式确定儿童患者的实际日维持剂量：

$$\text{BSA (m}^2\text{)} \times 50 \text{ mg / m}^2 = \text{日维持剂量}$$

   不管患者的计算剂量为多少，日维持剂量不应超过 70mg。
2. 将冷藏的瓶装本品置于室温下复温。
3. 在无菌条件下加入 10.5mL 的 0.9%的氯化钠注射液、无菌注射用水、或含有对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯的抑菌注射用水。a 溶解后的溶液在≤25° C (≤77° F)条件下放置时间不超过 1 小时。b 按此配制的卡泊芬净的瓶装终浓度为 5.2 mg/mL。
4. 根据计算的日维持剂量（第一步），从药瓶中抽取相应容积的溶液。在无菌条件下将此体积（mL）[c] 的本品溶液转移至装有 250mL 0.9%、0.45%或 0.225%的氯化钠注射液或乳酸林格氏液的静脉输注袋（或瓶）。此外，可以在无菌条件下将此体积(mL)[c] 的本品溶液加入至减容后的 0.9%、0.45%或 0.225%的氯化钠注射液或乳酸林格氏液，终浓度不超过 0.5 mg/mL。将输注液保存于≤25° C（≤77° F）温度时，必须在 24 小时内使用，或 2 至 8° C (36 至 46° F)冷藏时在 48 小时内使用。
5. 如果实际日维持剂量大于 50mg，可采用 70mg 装药瓶来制备药剂[参照 3 个月以上儿童患者的 70mg/m² 输注液的制备（取自一个 70mg 装药瓶）中的第 2-4 步]。70mg 装药瓶内卡泊芬净溶解后的终浓度为 7.2 mg/mL。

制备注意：

a　白色至类白色的致密粉剂会完全溶解。轻轻混合，直到获得透明溶液。

b　在溶解过程中和注射之前，应以肉眼观察溶解后的溶液是否有颗粒物或变色。溶液出现浑浊或沉淀时不得使用。

c　本品制剂可以确保从装药瓶中抽取的10mL溶液获得全部标注剂量（70mg或50mg）。

［不良反应］

已报告的不良反应中包括可能由组胺介导的症状，其中包括皮疹、颜面肿胀、瘙痒、温暖感或支气管痉挛。使用本品治疗的患者中出现了过敏反应报告。

成人患者

在临床研究中已有 1865 成人使用过单剂或多剂注射用醋酸卡泊芬净：564 名发热性中性粒细胞减少的病人（经验治疗研究），382 名侵袭性念珠菌病病人，297 名患有食道念珠菌病和/或口咽念珠菌病的病人，228 名侵袭性曲霉菌病的病人和 394 名 I 期临床的参加者。在经验治疗研究中病人均接受过恶性肿瘤的化疗或进行过造血干细胞移植。在有明确诊断的念珠菌感染的病人进行的研究中，大多数病人的病情非常严重（例如血液系统恶性肿瘤或其他肿瘤，近期大的手术，艾滋病），需要同时进行多种治疗手段。在无对照的曲霉菌病研究中，病人的病情均严重，而且原有的疾病又复杂（例如骨髓或外周血干细胞移植，血液恶性肿瘤，实体瘤或器官移植），需要同时进行多种治疗手段。

在所有接受本品治疗的成人（总数 989 人）中，已报告与药物有关的临床和实验室检查异常一般都是轻微的，而且极少导致停药。

常见	一般情况	发热、头痛、腹痛、疼痛、 寒战
（>1/100）	胃肠	恶心、腹泻、呕吐
	肝脏	肝酶水平升高（天冬氨酸转氨酶，丙氨酸转氨酶，碱性磷酸酶，直接胆红素和总胆红素）
	肾	血清肌酐升高
	血液	贫血（血红蛋白和红细胞压积降低）
	心脏	心动过速
	周围血管	静脉炎/血栓性静脉炎、静脉输注并发症、发红
	呼吸系统	呼吸困难
	皮肤	皮疹、瘙痒症、发汗

儿童患者

临床试验中，171 名儿童患者接受单次或多次本品治疗。儿童患者中本品的总体临床安全性特点和成人患者相似。

在所有接受本品治疗的儿童患者中，已报告的药物相关的临床症状和实验室检查结果异常（总数 171）通常为轻度并且很少导致停药。

常见	一般情况	发热、头痛、寒战
(> 1/100)	肝脏	肝酶水平升高（AST、ALT）
	心脏	心动过速
	外周血管	置管位置疼痛、潮红、低血压
	皮肤	皮疹、瘙痒

上市后经验：

已报道有下列上市后不良事件的发生：

肝胆：罕见的肝脏功能失调

心血管：肿胀和外周浮肿

实验室异常：高钙血症

实验室检查发现：

已报告与药物有关的其它实验室检查异常有：低白蛋白、低钾、低镁血症、白细胞减少、嗜酸性粒细胞增多、血小板减少、中性白细胞减少、尿中红细胞增多、部分凝血激酶时间延长、血清总蛋白降低、尿蛋白增多、凝血酶原时间延长、低钠、尿中白细胞增多以及低钙。

儿童患者

在儿童患者中，其他报告的药物相关的实验室检查异常结果为低钾、低镁血症、血糖增高、磷降低、磷增加和嗜酸性粒细胞增多。

[禁忌]

对本品中任何成份过敏的病人禁用 。

[注意事项]

已在健康的成人受试者和成人患者中评价过本品与环孢霉素合用的情况。一些健康成人受试者在接受两次剂量为 3 mg/kg 的环孢霉素且同时使用本品治疗后，丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)出现不到或等于 3 倍正常上限(ULN)水平的一过性升高。但停药后又恢复正常。当本品与环孢霉素同时使用时，本品的曲线下面积(AUC)会增加大约 35%；而血中环孢霉素的水平未改变。在一项 40 名患者使用本品和环孢霉素 1 至 290 天不等（平均 17.5 天）的回顾性研究中，没有发现严重的肝脏不良事件。在进行同种异基因造血干细胞移植和实体器官移植的患者中，象事先预期的一样，肝酶异常经常发生；然而，没有患者 ALT 的升高被认为与用药有关。5 名患者 AST 的升高被认为可能与使用本品或环孢霉素有关，但所有的升高低于正常上限的 3.6 倍。4 名患者由于各种原因引起的实验室肝酶异常停药，其中 2 名患者被认为可能与使用本品或环孢霉素有关，也可能有其他原因。在前瞻性的侵袭性曲霉病和同情使用的研究中，6 名成人患者同时使用本品和环孢霉素 2 至 56 天不等，没有发现患者肝酶升高的情况。所有这些结果显示当可能的益处超过可能的风险时可以将本品给予接受环孢霉素治疗的患者使用。

[孕妇及哺乳期妇女用药]

孕妇

目前尚无有关妊娠妇女使用卡泊芬净的临床资料。在大鼠中，当给母鼠每天 5mg /kg 的中毒剂量时，卡泊芬净导致了胎鼠体重下降，并使头颅和躯干不完全骨化的发生率上升。另外，在此剂量下，大鼠中颈肋的发生率升高。动物试验发现，卡泊芬净能穿过胎盘屏障。

除非一定必要，本品不得在妊娠期间使用。

哺乳妇女

尚不清楚本药物是否能由人类乳汁排出。因此接受本品治疗的妇女不应哺乳。

[儿童用药]

充分并且良好对照的成人研究结果、儿童患者的药代学数据以及在 3 个月至 17 岁儿童患者中开展的关于以下适应症（参见适应症）的前瞻性研究数据，支持了本品在 3 个月至 17 岁的儿童患者中的安全性和有效性：

- 对于发热，中性粒细胞减少症并怀疑为真菌感染的患者进行经验治疗。
- 治疗中性粒细胞减少症或非中性粒细胞减少症患者的侵袭性念珠菌病，包括念珠菌血症。
- 治疗食道念珠菌病。
- 治疗难治性或对其它疗法不能耐受的侵袭性曲霉菌病患者。

有关本品有效性和安全性的前瞻性临床试验，在新生儿和 3 个月以下婴儿中尚缺乏充分研究。

本品尚未在儿童中对由念珠菌引起的心内膜炎、骨髓炎和脑膜炎进行研究。本品作为儿童患者侵袭性曲霉菌病的初始治疗，也未进行研究。

[老年用药]

与健康年轻男性相比，健康老年男性和女性（65 岁或 65 岁以上）的血浆卡泊芬净浓度略有升高（AUC 大约升高 28%）。在经验治疗或侵袭性念珠菌病治疗的病人中，也发现老年人相对于年轻人因年龄差异产生的同样的影响。老年病人（65 岁或以上）无需调整药物剂量。

[药物相互作用]

体外试验显示，醋酸卡泊芬净对于细胞色素 P450(CYP)系统中的任何一种酶都不抑制。在临床研究中，卡泊芬净不会诱导改变其它药物经 CYP3A4 代谢。卡泊芬净不是 P-糖蛋白的底物。对细胞色素 P450 而言，卡泊芬净是一种不良的底物。

在两项成人临床研究中发现，环孢霉素(4mg/kg 一次给药或 3mg/kg 两次给药)能使卡泊芬净的 AUC 增加大约 35%。AUC 增加可能是由于肝脏减少了对卡泊芬净的摄取所致。本品不会使环孢霉素的血浆浓度升高。当本品与环孢霉素同时使用时，会出现肝酶 ALT 和 AST 水平的一过性升高。在一项 40 名患者使用本品和环孢霉素 1 至 290 天不等（平均 17.5 天）的回顾性研究中，没有发现严重的肝脏不良事件（见注意事项）。

在成人健康受试者中进行的临床研究显示，本品的药代动力学不受伊曲康唑、两性霉素 B、麦考酚酸盐、奈非那韦或他克莫司的影响。本品对伊曲康唑、两性霉素 B、利福平或有活性的麦考酚酸盐代谢产物的药代动力学也无影响。

本品能使成人健康受试者他克莫司(FK-506)的 12 小时血浓度(C_{12hr})下降 26%。对于同时接受这两种药物治疗的病人，建议对他克莫司的血浓度进行标准的检测，同时适当地调整他克莫司的剂量。

两项成人健康受试者药物相互作用的临床研究显示利福平既诱导又抑制卡泊芬净的消除，稳态显示净诱导作用。在其中一项研究中，同一天开始给予利福平和卡泊芬净合用 14 天。在第二项研究中，单独给予利福平 14 天使其诱导作用达到稳态，然后再给予利福平和卡泊芬净合用 14 天。当利福平的诱导作用达到稳态时，卡泊芬净 AUC 或输注末浓度变化很小，但卡泊芬净谷浓度减少了约 30%。利福平的抑制作用表现在当同一天开始使用利福平和卡泊芬净时，卡泊芬净血浆浓度在第一天有短暂的升高（AUC 升高约 60%）。当卡泊芬净加至已进行的利福平治疗中，

没有发现这种抑制作用，卡泊芬净的浓度没有升高。另外，成人群体药代动力学检查的结果提示，当本品与其他药物清除诱导剂（依非韦伦、奈韦拉平、苯妥英、地塞米松或卡马西平）同时使用时，可能使卡泊芬净的浓度产生有临床意义的下降。目前取得的数据显示在卡泊芬净消除中的可诱导药物清除机理更象一种摄取转运过程，而不是代谢。因此，当成人患者同时使用本品与药物清除诱导剂如依非韦伦、奈韦拉平、利福平、地塞米松、苯妥英或卡马西平时，应考虑给予本品每日 70mg 的剂量 (见用法用量)。

在儿童患者中，药代学数据的回归分析结果显示，联合使用地塞米松和本品可引起卡泊芬净谷浓度有临床意义的下降。这个结果提示儿童患者在诱导剂作用下的下降和成人类似。在儿童患者中，当本品和药物清除诱导剂，如利福平、依非韦伦、奈韦拉平、苯妥英、地塞米松或卡马西平联合使用时，本品的日剂量可调整到 $70mg/m^2$（日实际剂量不超过 70mg）。

[药物过量]

临床研究中，已使用过的最大剂量为 210mg，这一剂量曾在 6 名成人健康受试者中单次给予过，耐受良好。另外，每日 100mg 连续给予 21 天曾在 15 名成人健康受试者使用过，结果耐受良好。卡泊芬净不能由透析清除。

[临床试验]

成人临床研究的结果按照各自适应症陈述如下，其后为儿童临床试验结果。

侵袭性曲霉菌病

在一项开放、无对照组的研究中，对患有肺部或肺部以外侵袭性曲霉菌病(IA)的病人（年龄：18 岁至 80 岁）进行了使用本品的安全性、耐受性和疗效的研究。这些病人是对其它抗真菌治疗无效(采用其它疗法病情继续发展或没有改善），或者是不能耐受(肾脏毒性、与药物输注有关的反应或其它急性反应）的病人。患肺部曲霉菌病的病人其诊断是确定的，或者是很可能的。而患肺部以外曲霉菌病的病人其诊断都是确定的。病人在接受单剂量 70mg 的负荷剂量后，每日给药 50mg。平均持续的治疗时间为 31.1 天（范围：1 至 162 天）。81%的病人为对既往抗真菌治疗无效的病人，而且他们中的大多数病人患有血液系统恶性肿瘤，或者接受了同种异基因骨髓移植。

由一个独立的专家小组对病人的资料进行了分析。在接受了至少一剂本品治疗的病人中，有 41%的病人(22/54)治疗有效。即所有体征和症状以及相关的放射学表现彻底消失(完全有效)或者出现有临床意义的改善(部分有效)。病情稳定、又未出现恶化被认为是治疗无效。在接受了 7 天以上本品治疗的病人中，有 49%的病人（22/45）治疗有效。对于既往治疗无效或不能耐受的病人，本品治疗的有效率分别为 34%（15/44）和 70%（7/10）。

另外，还对 206 名患侵袭性曲霉菌病的病人（与上述研究较好地匹配）的医疗记录进行了回顾，以便分析标准治疗（非研究性）的疗效。与本品在开放、无对照组设计的研究中的有效率 41%(22/54)相比，既往标准治疗的有效率为 17%(35/206)。多变量分析的结果显示，本品的比值比大于 3，而且 95%可信限大于 1，提示使用本品 治疗将是有益的。

发热伴中性粒细胞减少病人中的经验性治疗

共 1111 名持续发热伴中性粒细胞减少病人入组的一项临床试验使用的治疗药为本品（用药方式为首剂 70mg 负荷剂量，随后每日 1 次 50mg）或两性霉素 B 脂质体（用药方式为 3.0mg/kg/天）。合适入选的病人接受了恶性肿瘤的化疗或造血干细胞移植，都是抗生素治疗无效的中性粒细胞减少者（持续 96 小时小于 500 个细胞/mm^3）和发烧者（>38.0 ℃）。病人接受治疗直至中性粒细胞恢复正常，治疗期最长 28 天。然而，已确诊为真菌感染的病人可以延长治疗期。如果病人对药物耐受良好，但在治疗 5 天后发烧仍持续和临床症状加重，可以将用药剂量提高至 70mg/天（对本品而言）和 5.0mg/kg/天（对两性霉素 B 脂质体而言）。总体有效要符合以下 5 个标准：(1) 成功治疗任何基线的真菌感染，(2)用药期或治疗结束 7 日内无复发的真菌感染，(3)治疗结束后存活 7 日，(4)没有因为与药物有关的毒性或缺乏疗效导致的停药，(5) 在中性粒细胞减少期间发烧症状消退。总体看来，本品（33.9%）和两性霉素 B 脂质体（33.7%）一样有效【0.2%的差异（95.2% CI -5.6, 6.0）】。

儿童患者

两项在年龄为 3 个月至 17 岁的儿童患者中开展的前瞻性、多中心的临床试验对本品的安全性和有效性进行了评估。

第一项研究共募集了 82 名患者，年龄 2 至 17 岁，为随机化、双盲研究，作为儿童持续性发热和中性粒细胞减少症患者的经验治疗,以 2:1 的治疗方式（56 名接受卡泊芬净，26 名接受 AmBisome）对本品（第 1 天给予 70mg/m^2 负荷剂量，随后每日 50 mg/m^2 IV [每日不超过 70 mg]）和 AmBisome（每日 3mg/kg IV）进行了比较。该研究的设计和有效性评价标准与在成人患者中的研究相似（参见 XIXd.在发热性中性粒细胞减少患者中开展经验治疗的临床研究）。患者按危险类别分层（高危患者已行同种异体干细胞移植或患有复发性急性白血病）。两个治疗组均含有 27%的高危患者。MITT 分析结果显示，经过危险分层调整后的总成功率如下：本品为 46.6% (26/56)，AmBisome 为 32.2% (8/25)。本品组和 AmBisome 组中高危患者的良好总应答率分别为 60%（9/15）和 0%（0/7）。

第二项研究为前瞻性、开放性、非对照研究，评估了卡波芬净在侵袭性曲霉菌病（作为挽救性治疗用药）的儿童患者（年龄在 3 个月至 17 岁）中的安全性和有效性。基于已确立的关于确诊或疑似感染的 EORTC/MSG 标准确定该研究的诊断标准；这些标准与成人研究中为各种适应症所采用的标准类似。同样，本研究中使用

的有效性时间点和终点与对应的成人研究类似。所有患者在第 1 天接受了 70mg/m² 负荷剂量的本品后，以每日一次 50 mg/m² IV 维持（每日不超过 70mg）。在 49 名参与本品治疗的患者中，有 48 名进行了 MITT 分析。这 48 名患者中， 10 名患有侵袭性曲霉菌病。卡泊芬净治疗结束后，经过 MITT 分析，治疗良好应答率如下：侵袭性曲霉菌病为 50% (5/10)。

[药理毒理]

醋酸卡泊芬净是一种由 *Glarea Lozoyensis* 发酵产物合成而来的半合成脂肽（棘白菌素，echinocandin）化合物。醋酸卡泊芬净能抑制许多丝状真菌和酵母菌细胞壁的一种基本成份---β（1,3）-D-葡聚糖的合成。哺乳类动物的细胞中不存在β（1, 3）-D-葡聚糖。

体外药理学研究显示，卡泊芬净对许多种致病性曲霉菌属和念珠菌属真菌具有抗菌活性。目前尚未建立针对β(1,3)-D-葡聚糖 合成抑制剂检测的 标准药物敏感性试验方法。而且药物敏感性试验的结果也不一定与临床结果有必然联系。

在小鼠和大鼠中，由静脉注射卡泊芬净，其 LD_{50} 大约介于 25mg/kg 至 50mg/kg 之间。

尚未在动物中进行长期研究以评估卡泊芬净致癌的可能性。

在一系列的体外研究中，未发现卡泊芬净有致突变或具有遗传毒性。另外，在小鼠体内进行的骨髓染色体试验中，当经静脉注射的卡泊芬净剂量高达 12.5mg/kg 时，也没有发现有遗传毒性。

体外活性

卡泊芬净对曲霉菌属（包括烟曲霉菌、黄曲霉菌、黑曲霉菌、构巢曲霉菌、土曲霉菌和白曲霉菌）和念珠菌属（包括白色念珠菌、都柏林念珠菌、光滑念珠菌、吉利蒙念珠菌、乳酒念珠菌、克鲁斯念珠菌、溶脂念珠菌、葡萄牙念珠菌、近平滑念珠菌、皱褶念珠菌和热带念珠菌）具有体外活性。根据临床和实验室标准协会（CLSI，前称为国家临床实验室标准委员会[NCCLS]）方法 M38-A2（适用于曲霉菌属）和方法 M27-A3（适用于念珠菌属）的改良版进行了药敏试验。

卡泊芬净对于念珠菌属的解释标准（或折点）仅适用于使用 CLSI 微量肉汤稀释法 M27-A3 进行的试验，在 24 小时观察念珠菌生长被部分抑制，来确定最小抑菌浓度（MIC）。必须根据表 1 中提供的标准对使用 CLSI 微量肉汤稀释法 M27-A3 获得的卡泊芬净 MIC 值进行解释。

表 1

卡泊芬净抑制念珠菌属的敏感性解释标准

病原体	微量肉汤稀释法 24 小时的 MIC*（μg/mL）		
	敏感	**不确定**	**耐药**
念珠菌属	≤2	(†)	(†)
*报告结果为“敏感”表明如果血液中的抗菌药浓度达到常见水平，则病原体很可能受到抑制。 † 由于目前缺乏关于卡泊芬净耐药菌株的数据， 因此无法定义“敏感”之外的其它任何分类。如果菌株的试验结果为“不敏感”，必须重新进行试验，如果仍证明为“不敏感”，必须提交参考实验室作进一步检测。			

尚没有建立使用欧洲抗菌药敏试验委员会（EUCAST）检测方法时，卡泊芬净对念珠菌属的折点。

对于曲霉菌属和其它丝状真菌，CLSI 或 EUCAST 方法中尚未确定标准化药敏试验技术或解释折点。

[药代动力学]

单剂量卡泊芬净经 1 小时静脉输注后，其血浆浓度下降呈多相性。输注后立即出现一个短时间的α相，接着出现一个半衰期为 9 至 11 小时的β相。另外还会出现一个半衰期为 40-50 小时的γ相。影响卡泊芬净血浆清除的主要机制是药物分布而不是排出或生物转化。大约 75%放射性标记剂量的药物得到回收：其中有 41%在尿中、34%在粪便中。卡泊芬净在给药后的最初 30 个小时内，很少有排出或生物转化。卡泊芬净与白蛋白的结合率很高(大约 97%)。通过水解和 N-乙酰化作用卡泊芬净被缓慢地 代谢。有少量卡泊芬净以原型药形式从尿中排出(大约为给药剂量的 1.4%）。原型药的肾脏清除率低。

[贮 藏]

未开封瓶的贮藏：密闭的瓶装冻干粉末应储存于 2 至 8°C。

药瓶中溶解液的贮藏：在制备病人的输注液之前，溶解液可储存在 25°C 或 25°C 以下维持 24 小时。

稀释后用于病人的输注液：在静注袋或瓶中的最终用于病人的输注液可储存在 25°C 或 25°C 以下维持 24 小时。而在 2 至 8°C 的冰箱中可维持 48 小时。

[包装] 玻璃瓶，每盒 1 瓶。

[有效期] 24个月

[执行标准] JX20050258

[批准文号]进口药品注册证号 50mg: H20080617

70mg: H20080616

[生产企业]

公司名称：Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty. Ltd.

地址：54-68 Ferndell Street, South Granville, New South Wales 2142, Australia

生产厂： OSO BioPharmaceuticals Manufacturing, LLC

地址：4272 Balloon Park Road NE, Alburquerque, NM 87109, U.S.A.

包装厂： Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty. Ltd.

地址：54-68 Ferndell Street, South Granville, New South Wales 2142, Australia

中国联系电话： 021 -22118888

传真：021-22118500